

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/32154 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/10871**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. November 2000 (03.11.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
199 53 517.5 5. November 1999 (05.11.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE  
SPEZIALPRÄPARATE MBH [DE/DE];** Fehlandtstrasse  
3, 20354 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BAUMGART,  
Joachim [DE/DE];** Eichenstrasse 24, 25482 Appen (DE).

(74) Anwälte: **WEBER-QUITZAU, Martin usw.;** Uexküll &  
Stolberg, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).**

**Veröffentlicht:**

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **USE OF TREOSULFAN FOR PATIENT CONDITIONING BEFORE BONE MARROW OR BLOOD STEM CELL  
TRANSPLANTATION**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON TREOSULFAN ZUR KONDITIONIERUNG VON PATIENTEN VOR KNOCHEN-  
MARKTRANSPLANTATION ODER BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION**

(57) Abstract: The invention relates to the use of treosulfan as a conditioning agent before allogenic transplantation of bone marrow or haematopoietic stem cells, whereby treosulfan is administered, either as single effective agent, or in combination with other chemotherapeutic agents or immunosuppressant agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Treosulfan als Konditionierungsmittel vor allogener Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen, wobei Treosulfan entweder mit anderen Chemotherapeutika bzw. Immunsupprimierenden Mitteln kombiniert oder als einzig wirksame Substanz verabreicht wird.

**WO 01/32154 A2**

Verwendung von Treosulfan zur Konditionierung von Patienten  
vor Knochenmarktransplantation oder Blutstammzelltransplantation

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Treosulfan als Konditionierungsmittel vor allogener Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen, wobei Treosulfan entweder mit anderen Chemotherapeutika bzw. immunsupprimierenden Mitteln kombiniert oder als einzig wirksame Substanz angewendet wird.

Patienten werden vor einer allogenen Knochenmark- oder hämatopoetischen Stammzell-Transplantation einer sogenannten Konditionierungstherapie unterzogen, um

- a) die eigenen Vorläuferzellen (Stammzellen) der Blutbildung des Empfängers zu eliminieren,
- b) eine Immunsuppression des Empfängers zu erreichen, die eine akute Abstoßung des Transplantates verhindert, und
- c) eine zytotoxische Reduktion eventuell noch vorhandener maligne entarteter Zellen im Empfänger zu erreichen.

- 2 -

Als etablierte Mittel der Konditionierung wird z.B. eine Kombination aus Busulfan und Cyclophosphamid verabreicht, bevor die Knochenmark- oder hämatopoetischen Stammzellen des Spenders transplantiert werden.

5

Ein wesentliches Risiko bei der allogenen Knochenmarktransplantation ist neben der Möglichkeit einer entgleisenden "Graft versus Host-Reaction" (GvHD), d.h. der Aggression der mitübertragenen reaktiven Immunzellen gegen Organe des Empfängers, die vergleichsweise hohe Toxizität der vorangestellten Konditionierungstherapie. Obwohl die Nebenwirkungen dieser Konditionierung, insbesondere die hohe Busulfan-assoziierte Morbidität und Mortalität ein wesentlicher Nachteil dieser seit langem zum Einsatz kommenden Therapie ist, wurden bislang keine vergleichbar effektiven aber nebenwirkungsärmeren Alternativen entwickelt.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung einer Konditionierungstherapie bzw. eines Konditionierungsagens, das die im Stand der Technik bekannten Nachteile nicht aufweist.

20

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Verwendung von Treosulfan als Konditionierungsagens gelöst. Insbesondere wird die Aufgabe durch den Gegenstand der beigefügten Patentansprüche gelöst.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die gravierenden Nachteile bezüglich der Toxizität herkömmlicher Konditionierungen vermieden werden können, wenn man Treosulfan als Konditionierungsagens vor allogenen Transplantationen von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen (Blutstammzellen, vorzugsweise periphere Blutstammzellen) verwendet.

30

Bei Treosulfan handelt es sich um L-Treitol-1,4-bis-methansulfonat, ein Dihydroxy-Derivat des Alkylans Busulfan, das erstmals 1961 synthetisiert wurde und bislang nur als konventionell do-

35

siertes Chemotherapeutikum, beispielsweise bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, oral oder intravenös eingesetzt wird.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Treosulfan z.B. anstelle von hochdosiertem Busulfan in vorteilhafter Weise mit Chemotherapeutika und/oder immunsupprimierenden Mitteln, wie Cyclophosphamid, Carboplatin, Thiotepa, Melphalan, Fludarabin, immunsuppressiven Antikörpern oder Ganzkörperbestrahlung, effektiv kombiniert werden kann, wodurch sich die auf Busulfan zurückzuführenden, schwerwiegenden und z.T. mit tödlichem Ausgang verbundenen Nebenwirkungen überwiegend oder vollständig vermeiden lassen. Insbesondere die Busulfan-assoziierten schwerwiegenden Leber-, Lungen-, Nieren- und ZNS-Toxizitäten werden beim Einsatz von Treosulfan selbst in hohen Dosierungen nicht beobachtet.

Ein wesentlicher Vorteil von Treosulfan ist seine im Gegensatz zu Busulfan bestehende hohe Wasserlöslichkeit, die die Zubereitung von Infusionslösungen ermöglicht. Im Gegensatz dazu wird Busulfan aufgrund seiner geringen Löslichkeit üblicherweise in Form von Tabletten verabreicht, die in individuell sehr unterschiedlichem Maße resorbiert werden. Da die orale Verabreichung von Busulfan aufgrund gastro-intestinaler Nebenwirkungen von vielen Patienten ferner nur schlecht vertragen wird, kommt es häufig zum Erbrechen, was eine verlässliche und reproduzierbare Bioverfügbarkeit von z.B. Busulfan im Einzelfall erheblich beeinträchtigt. Intravenös verabreichbare Busulfan-enthaltende Lösungen hingegen sind nur mit Hilfe von Lösungsvermittlern, wie z.B. Dimethylazetamid, erhältlich, die ihrerseits Nebenwirkungen auslösen können.

Im Gegensatz dazu lassen sich mit Treosulfan ohne weiteres Infusionslösungen herstellen. Die intravenöse Applikation ermöglicht eine genaue Wirkstoff-Dosierung und sichere Anwendung. Darüber hinaus hat sich überraschenderweise gezeigt, daß sich mit hochdosiertem Treosulfan allein oder in Kombination mit z.B. Cyclophosphamid oder Fludarabin eine erfolgreiche und sichere

Konditionierungstherapie bei gleichzeitig deutlich verminderten Nebenwirkungen durchführen läßt. Die Gesamtdosis des verabreichten Treosulfans beträgt mindestens  $20 \text{ g/m}^2$  Körperoberfläche und liegt vorzugsweise im Bereich von 20 bis  $60 \text{ g/m}^2$ .

5

Erfindungsgemäß ist es daher möglich, die herkömmliche Konditionierung mit z.B. Busulfan / Cyclophosphamid durch eine Konditionierung unter Verwendung von Treosulfan / Cyclophosphamid oder Treosulfan / Fludarabin zu ersetzen. Dabei werden beispielsweise  
10 3 x 14 bis 16 g Treosulfan/ $\text{m}^2$  Körperoberfläche (entsprechend einer Gesamtdosis von 42 bis  $48 \text{ g/m}^2$ ) an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Anschließend werden 60-100 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht an den zwei darauffolgenden Tagen infundiert.

15

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde ferner überraschenderweise festgestellt, daß man Treosulfan auch alleine verwenden kann, da Treosulfan in höheren Dosierungen nicht nur primitive Stammzellen, sondern auch die sogenannten "committed stem cells"  
20 eliminieren kann. Auf diese Weise können sowohl Busulfan als auch Cyclophosphamid durch Treosulfan allein ersetzt werden, wobei die bei der konventionellen Konditionierungstherapie beobachteten schwerwiegenden und zum Teil tödlichen Nebenwirkungen von Busulfan und/oder Cyclophosphamid nicht auftreten.

25

Für die Konditionierungstherapie mit Treosulfan als alleinigem Wirkstoff sind mindestens etwa  $20 \text{ g Treosulfan/m}^2$  Körperoberfläche erforderlich, vorzugsweise werden etwa 20 bis etwa  $60 \text{ g/m}^2$ , vorteilhafterweise  $30 \text{ g/m}^2$  und besonders bevorzugt 42 bis  
30 48 g Treosulfan/ $\text{m}^2$  Körperoberfläche als Gesamtdosis für den zu behandelnden Patienten verabreicht. Treosulfan kann entweder einmalig oder über einen Zeitraum von bis zu 1 Woche (7 Tagen) appliziert werden. Bei der einmaligen Dosierung ist eine zweistündige Infusion der o.g. Gesamtdosis denkbar, es kann  
35 jedoch auch eine Dauerinfusion über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden erfolgen. Wird die Konditionierung über einen Zeitraum

von beispielsweise 2 bis 7 Tagen (z.B. über 3, 5 oder 7 Tage) durchgeführt, kommen tägliche Infusionen über einen Zeitraum von 0,5 bis 24 Stunden in Betracht. Die Summe der täglichen Einzeldosierungen entspricht der zuvor genannten Treosulfan-Gesamtdosis, wobei die täglich applizierten Wirkstoffmengen untereinander gleich oder verschieden sein können. Denkbar ist auch, die Konditionierung im Rahmen einer über z.B. 3, 5 oder 7 Tage erfolgenden Dauerinfusion durchzuführen.

- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Treosulfan zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Konditionierungstherapie (Konditionierungsagens) vor allogener Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen, wobei Treosulfan entweder alleine oder zusammen (in  
15 Kombination) mit anderen Chemotherapeutika und/oder immunsupprimierenden Mitteln (wie z.B. Cyclophosphamid, Fludarabin, Thiotepa, Melphalan, Carboplatin, immunsuppressiven Antikörpern, Ganzkörperbestrahlung etc.) verabreicht wird. Das heißt, daß man Treosulfan entweder als alleinigen Wirkstoff oder in Kombination  
20 mit mindestens einem weiteren chemotherapeutischen Agens und/oder immunsupprimierenden Mitteln zur Herstellung eines Konditionierungsagens bzw. Konditionierungsmedikaments verwendet, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in besonderer Weise zur Konditionierungstherapie bei zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung des  
25 Patienten geeignet ist.

- Bei der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Treosulfan und mindestens ein weiteres chemotherapeutisches Agens und/oder immunsupprimierende Mittel enthält, handelt es sich um ein  
30 Kombinationspräparat, das entweder in Form einer alle Wirkstoffe enthaltenden Formulierung oder in einer Verpackungseinheit vorliegt, die die Wirkstoffe in räumlich getrennten Formulierungen (in getrennten Behältern) umfaßt, d.h. in Form einer Treosulfan-enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung und  
35 einer (davon räumlich getrennten) mindestens ein chemotherapeutisches Agens und/oder immunsupprimierende Mittel enthaltenden

- 6 -

pharmazeutische Zusammensetzung. Dementsprechend werden die Wirkstoffe bei den oben genannten Kombinationspräparaten vor der Knochenmartransplantation oder Blutstammzelltransplantation entweder gleichzeitig oder zeitlich versetzt verabreicht.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neben der Verwendung von Treosulfan als alleinigem Wirkstoff zur Herstellung eines Konditionierungsagens auch Kombinationspräparate, die Treosulfan und mindestens ein weiteres chemotherapeutisches Agens und/oder immunsupprimierende Mittel enthalten. Die Einzelheiten zur Verwendung (Verabreichung) von Treosulfan, einschließlich der Kombination mit anderen Wirkstoffen (insbesondere mit Cyclophosphamid), sind bereits oben genannt. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Kombinationspräparate sind dementsprechend so formuliert und enthalten die jeweils genannten Wirkstoffe in solchen Konzentrationen, daß sie zur Verabreichung der genannten Wirkstoffmengen über die angegebenen Zeiträume geeignet sind.

10

15

20

25

Verglichen mit Busulfan besitzt Treosulfan trotz identischer DNA-Alkylierungsorte möglicherweise aufgrund seines unterschiedlichen Alkylierungsmechanismus eine vergleichbare Wirksamkeit jedoch ein erheblich reduziertes Nebenwirkungspotential. So zeigt Treosulfan eine signifikante Stammzelltoxizität sowohl gegenüber primitiven Stammzellen als auch gegenüber sogenannten "committed stem cells", während es im Gegensatz zu Busulfan ein nur geringes nicht-hämatologisches Toxizitätsprofil und insbesondere keine signifikante Leber-, Nieren-, ZNS- oder Lungentoxizität aufweist.

30

Aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit kann Treosulfan leicht intravenös verabreicht werden und zeigt verläßliche und lineare pharmakokinetische Eigenschaften.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen beschrieben.

35

Beispiele

Es wurde untersucht, ob Treosulfan vergleichbare stammzelltoxische Eigenschaften bezüglich des Knochenmarks wie Busulfan aufweist, wobei beide Wirkstoffe bei einer maximal tolerierten Dosis in einem murinen Knochenmarktransplantationsmodell verabreicht wurden.

Die Empfängermäuse (B6-Gpi-1<sup>b</sup>) wurden mit 3 x 2500 mg/kg bzw. 7500 mg/kg (entsprechend 22,5 g/m<sup>2</sup>) Treosulfan bzw. 50 mg/kg Busulfan behandelt. 24 Stunden nach Verabreichung wurde die Eliminierung der unterschiedlichen hämopoetischen Stammzellen im Wirts-Knochenmark unter Verwendung des *in vitro* Cobble stone area forming cell assays (CAFC; vgl. Ploemacher et al., *Blood* 78 (1991) 2527-2533) ermittelt.

Die tägliche Fraktionierung der verabreichten höheren Treosulfan-Dosen (3 x 2500 mg/kg) führte überraschenderweise zu einer effektiven Eliminierung sowohl der primitiven als auch der sogenannten "committed" Progenitorzellen um 3 bis 5 Zehnerpotenzen.

In fraktionierten Dosen verabreichtes Treosulfan wurde auch in einem H-2-kompatiblen allogenen Knochenmarktransplantationsversuch (C.B10->B6) evaluiert. Dabei muß eine immunologische Abstoßungsreaktion des Transplantates durch die Konditionierung mit z.B. Treosulfan verhindert werden, bevor ein Anwachsen des Transplantates möglich wird. In diesem Fall war Treosulfan allein in der Lage, einen nahezu vollständigen und stabilen Donor-Typ-Chimärismus im Empfänger zu induzieren. Dagegen war Busulfan allein nicht in der Lage, eine effektive Konditionierung der Versuchstiere vor allogener Knochenmarktransplantation zu bewirken. Vielmehr mußten zusätzliche Gaben von z.B. Cyclophosphamid eine ausreichende Immunsuppression bewirken, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern und einen kompletten Donor-Typ-Chimärismus zu induzieren.



Patentansprüche

1. Verwendung von Treosulfan zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Konditionierungstherapie vor allogener Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Treosulfan zusammen mit mindestens einem weiteren chemotherapeutischen Agens und/oder immunsupprimierenden Mitteln verwendet.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung ein Kombinationspräparat ist.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das chemotherapeutische Agens ein Cytostatikum ist.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Cytostatikum aus der Gruppe bestehend aus Cyclophosphamid, Thiotepa, Melphalan, Carboplatin oder Fludarabin ausgewählt ist.
6. Verwendung nach Anspruch 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die immunsupprimierenden Mittel immunsuppressive Antikörper sind.
7. Verwendung nach den Ansprüchen 2 bis 6 zur Konditionierungstherapie bei zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung des Patienten.
8. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur Verabreichung von Treosulfan in

einer Gesamtdosis von 20 bis 60 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche geeignet ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man daß man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur Verabreichung von Treosulfan in einer Gesamtdosis von 42 bis 48 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche geeignet ist.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur einmaligen Infusion von Treosulfan über einen Zeitraum von 2 bis 24 Stunden geeignet ist.
11. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur Infusion von Treosulfan über einen Zeitraum von 2 bis 7 Tagen jeweils täglich über einen Zeitraum von 0,5 bis 24 Stunden geeignet ist.
12. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur Dauerinfusion von Treosulfan über einen Zeitraum von 1 bis 7 Tagen geeignet ist.
13. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Cytostatikum Cyclophosphamid ist und man die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert, daß sie zur Verabreichung von je 14 bis 16 g Treosulfan/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an 3 aufeinanderfolgenden Tagen und von je 60 bis 100 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht an den 2 darauffolgenden Tagen geeignet ist.
14. Kombinationspräparat, das Treosulfan und mindestens ein weiteres chemotherapeutisches Agens und/oder immunsupprimierende Mittel enthält.

- 10 -

15. Kombinationspräparat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das chemotherapeutische Agens ein Cytostatikum ist.
16. Kombinationspräparat nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Cytostatikum aus der Gruppe bestehend aus Cyclophosphamid, Thiotepa, Melphalan, Carboplatin oder Fludarabin ausgewählt ist.
17. Kombinationspräparat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die immunsupprimierenden Mittel immunsuppressive Antikörper sind.
18. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 14 bis 17 zur Konditionierungstherapie bei zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung des Patienten.
19. Kombinationspräparat, bestehend aus einer Verpackungseinheit, die eine Treosulfan-enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung sowie eine ein chemotherapeutisches Agens und/oder immunsupprimierende Mittel enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung umfaßt.
20. Kombinationspräparat nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das chemotherapeutische Agens Cyclophosphamid ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/32154 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/255**,  
A61P 37/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10871

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. November 2000 (03.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 53 517.5 5. November 1999 (05.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE  
SPEZIALPRÄPARATE MBH** [DE/DE]; Fehlandtstrasse  
3, 20354 Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BAUMGART,  
Joachim** [DE/DE]; Eichenstrasse 24, 25482 Appen (DE).

(74) Anwälte: **WEBER-QUITZAU, Martin** usw.; Uexküll &  
Stolberg, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 24. Januar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **USE OF TREOSULFAN FOR PATIENT CONDITIONING BEFORE BONE MARROW OR BLOOD STEM CELL  
TRANSPLANTATION**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON TREOSULFAN ZUR KONDITIONIERUNG VON PATIENTEN VOR KNOCHEN-  
MARKTRANSPLANTATION ODER BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION**

(57) Abstract: The invention relates to the use of treosulfan as a conditioning agent before allogeneic transplantation of bone mar-  
row or haematopoietic stem cells, whereby treosulfan is administered, either as single effective agent, or in combination with other  
chemotherapeutic agents or immunosuppressant agents.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Treosulfan als Konditionierungsagens vor allogene-  
ner Transplantation von Knochenmark oder hämatopoetischen Stammzellen, wobei Treosulfan entweder mit anderen Chemothera-  
peutika bzw. Immunsupprimierenden Mitteln kombiniert oder als einzig wirksame Substanz verabreicht wird.

WO 01/32154 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10871

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/255 A61P37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, SCISEARCH, MEDLINE, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
|------------|--|------------------------|
| P, X       | PLOEMACHER R E ET AL: "Treosulfan as an alternative conditioning agent in bone marrow transplantation."<br>BLOOD,<br>vol. 94, no. 10 SUPPL. 1 PART 2,<br>15 November 1999 (1999-11-15), page 324b<br>XP001015768<br>Forty-first Annual Meeting of the American Society of Hematology; New Orleans, Louisiana, USA; December 3-7, 1999<br>ISSN: 0006-4971<br>page 8 | 1,2                    |
| P, X       | WO 00 45842 A (GEN HOSPITAL CORP ; SYKES MEGAN (US)) 10 August 2000 (2000-08-10)<br><br>page 1, line 25 -page 2, line 9<br><br>-/--  | 1-5,<br>7-16,<br>18-20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2001

Date of mailing of the international search report

04/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10871

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | VON-PAWEL J ET AL: "Clinical phase II trial of treosulfan in patients with non-resectable non small-cell lung cancer."<br>ONKOLOGIE,<br>vol. 21, no. 4, August 1998 (1998-08),<br>pages 316-319, XP001020843<br>ISSN: 0378-584X   | 14,15,19              |
| Y          | page 317, column 1, paragraph 2<br>page 318, column 2, paragraph 2  | 1-5,8-13              |
| Y          | US 5 376 546 A (BETTER MARC D ET AL)<br>27 December 1994 (1994-12-27)<br>column 7, paragraph 2<br>column 10, paragraph 4  | 1-5,8-13              |
| X          | KALDOR J M ET AL: "LEUKEMIA FOLLOWING CHEMOTHERAPY FOR OVARIAN CANCER"<br>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE,<br>vol. 322, no. 1, 1990, pages 1-6,<br>XP001020842<br>ISSN: 0028-4793<br>table 3  | 14-16,<br>18-20       |
| Y          | page 3, column 1, paragraph 4   | 1-5,8-13              |
| X          | WESTERHOF G R ET AL: "In vivo and in vitro sensitivity of murine bone marrow hemopoietic progenitors for treosulfan."<br>BLOOD,<br>vol. 92, no. 10 SUPPL. 1 PART 1-2,<br>15 November 1998 (1998-11-15), page 197B<br>XP001023130<br>40th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Miami Beach, Florida, USA; December 4-8, 1998<br>ISSN: 0006-4971 | 1,2                   |
| Y          | , sentence 1 - sentence 11<br>, sentence 16 - sentence 22   | 3-20                  |
| Y          | US 5 830 473 A (THIERFELDER STEFAN)<br>3 November 1998 (1998-11-03)<br>column 1, line 13 - line 25<br>column 2, paragraph 3 - paragraph 5   | 3-20                  |
| Y          | BARTH J. ET AL: "'Treo- and busulfan - Similar and yet different!. TREO- UND BUSULFAN: SO AHNLICH UND DOCH VERSCHIEDEN."<br>KRANKENHAUSPHARMAZIE, (2000) 21/11<br>(581-585).<br>XP001020800<br>page 581, column 1, line 1 - column 2, line 11   | 3-20                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP00/10871

Continuation of box I.2

Relevant patent claims 2-4, 6-12, 14, 15, 17-19 relate to a product characterised by a worthwhile pharmacological profile, namely activity as a chemotherapeutic agent, or immunosuppressive agent, or as a cytostaticum or as immunosuppressive antibodies. For this reason the patent claims comprise all those products etc., which exhibit this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such products etc. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the substance in terms of the desired pharmacological profile. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at those sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above sense, namely those sections relating to the products and compositions given in the description, with appropriate regard to the novel idea on which the application is based.

Claims fully searched: 1, 5, 13, 16, 20.

Claims not fully searched: 2-4, 6-12, 14, 15, 17-19.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10871

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0045842 A                              | 10-08-2000          | AU 2980900 A               | 25-08-2000          |
| US 5376546 A                              | 27-12-1994          | CA 2122714 A               | 13-05-1993          |
|   |                     | EP 0669982 A               | 06-09-1995          |
|   |                     | JP 7504883 T               | 01-06-1995          |
|   |                     | WO 9309130 A               | 13-05-1993          |
|   |                     | US 6146850 A               | 14-11-2000          |
|   |                     | US 5621083 A               | 15-04-1997          |
|   |                     | US 5756699 A               | 26-05-1998          |
|   |                     | US 5744580 A               | 28-04-1998          |
|   |                     | US 5837491 A               | 17-11-1998          |
|   |                     | US 6146631 A               | 14-11-2000          |
|   |                     | US 5416202 A               | 16-05-1995          |
| US 5830473 A                              | 03-11-1998          | DE 4421391 C               | 30-11-1995          |
|   |                     | AT 175215 T                | 15-01-1999          |
|   |                     | CA 2193092 A               | 28-12-1995          |
|   |                     | DE 59504707 D              | 11-02-1999          |
|   |                     | DK 802924 T                | 30-08-1999          |
|   |                     | WO 9535321 A               | 28-12-1995          |
|   |                     | EP 0802924 A               | 29-10-1997          |
|   |                     | ES 2127531 T               | 16-04-1999          |
|   |                     | GR 3029483 T               | 28-05-1999          |
|   |                     | JP 10505325 T              | 26-05-1998          |



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10871

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/255 A61P37/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, SCISEARCH, MEDLINE, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.     |
|------------|--|------------------------|
| P, X       | PLOEMACHER R E ET AL: "Treosulfan as an alternative conditioning agent in bone marrow transplantation."<br>BLOOD,<br>Bd. 94, Nr. 10 SUPPL. 1 PART 2,<br>15. November 1999 (1999-11-15), Seite 324b<br>XP001015768<br>Forty-first Annual Meeting of the American Society of Hematology; New Orleans, Louisiana, USA; December 3-7, 1999<br>ISSN: 0006-4971<br>Seite 8 | 1, 2                   |
| P, X       | WO 00 45842 A (GEN HOSPITAL CORP ; SYKES MEGAN (US)) 10. August 2000 (2000-08-10)<br><br>Seite 1, Zeile 25 - Seite 2, Zeile 9<br><br>-/-   | 1-5,<br>7-16,<br>18-20 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| X         | VON-PAWEL J ET AL: "Clinical phase II trial of treosulfan in patients with non-resectable non small-cell lung cancer."<br>ONKOLOGIE,<br>Bd. 21, Nr. 4, August 1998 (1998-08),<br>Seiten 316-319, XP001020843<br>ISSN: 0378-584X  | 14,15,19           |
| Y         | Seite 317, Spalte 1, Absatz 2<br>Seite 318, Spalte 2, Absatz 2   | 1-5,8-13           |
| Y         | US 5 376 546 A (BETTER MARC D ET AL)<br>27. Dezember 1994 (1994-12-27)<br>Spalte 7, Absatz 2<br>Spalte 10, Absatz 4  | 1-5,8-13           |
| X         | KALDOR J M ET AL: "LEUKEMIA FOLLOWING CHEMOTHERAPY FOR OVARIAN CANCER"<br>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE,<br>Bd. 322, Nr. 1, 1990, Seiten 1-6,<br>XP001020842<br>ISSN: 0028-4793<br>Tabelle 3   | 14-16,<br>18-20    |
| Y         | Seite 3, Spalte 1, Absatz 4  | 1-5,8-13           |
| X         | WESTERHOF G R ET AL: "In vivo and in vitro sensitivity of murine bone marrow hemopoietic progenitors for treosulfan."<br>BLOOD,<br>Bd. 92, Nr. 10 SUPPL. 1 PART 1-2,<br>15. November 1998 (1998-11-15), Seite 197B<br>XP001023130<br>40th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Miami Beach, Florida, USA; December 4-8, 1998<br>ISSN: 0006-4971 | 1,2                |
| Y         | , Satz 1 - Satz 11<br>, Satz 16 - Satz 22  | 3-20               |
| Y         | US 5 830 473 A (THIERFELDER STEFAN)<br>3. November 1998 (1998-11-03)<br>Spalte 1, Zeile 13 - Zeile 25<br>Spalte 2, Absatz 3 - Absatz 5   | 3-20               |
| Y         | BARTH J: ET AL: "'Treo- and busulfan - Similar and yet different!. TREO- UND BUSULFAN: SO AHNLICH UND DOCH VERSCHIEDEN."<br>KRANKENHAUSPHARMAZIE, (2000) 21/11<br>(581-585).<br>XP001020800<br>Seite 581, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 11   | 3-20               |

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 2-4,6-12,14,15,17-19 beziehen sich auf ein Produkt, jeweils charakterisiert durch ein gewünschtes pharmakologisches Profil, nämlich die Aktivität als chemotherapeutischer Agens, oder immunosupprimierendes Mittel, oder als Cytostatikum, als immunsuppressive Antikörper.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich nicht ganz möglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte pharmakologische Profil zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in der Beschreibung angegebenen Produkte und Zusammenstellungen unter angemessener Berücksichtigung der erfinderischen Idee die der Anmeldung unterliegt.

Ansprüche völlig gesucht: 1,5,13,16,20.

Ansprüche nicht völlig gesucht: 2-4,6-12,14,15,17-19.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10871

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0045842 A                                       | 10-08-2000                    | AU 2980900 A                      | 25-08-2000                    |
| US 5376546 A                                       | 27-12-1994                    | CA 2122714 A                      | 13-05-1993                    |
|  |                               | EP 0669982 A                      | 06-09-1995                    |
|  |                               | JP 7504883 T                      | 01-06-1995                    |
|  |                               | WO 9309130 A                      | 13-05-1993                    |
|  |                               | US 6146850 A                      | 14-11-2000                    |
|  |                               | US 5621083 A                      | 15-04-1997                    |
|  |                               | US 5756699 A                      | 26-05-1998                    |
|  |                               | US 5744580 A                      | 28-04-1998                    |
|  |                               | US 5837491 A                      | 17-11-1998                    |
|  |                               | US 6146631 A                      | 14-11-2000                    |
|  |                               | US 5416202 A                      | 16-05-1995                    |
| US 5830473 A                                       | 03-11-1998                    | DE 4421391 C                      | 30-11-1995                    |
|  |                               | AT 175215 T                       | 15-01-1999                    |
|  |                               | CA 2193092 A                      | 28-12-1995                    |
|  |                               | DE 59504707 D                     | 11-02-1999                    |
|  |                               | DK 802924 T                       | 30-08-1999                    |
|  |                               | WO 9535321 A                      | 28-12-1995                    |
|  |                               | EP 0802924 A                      | 29-10-1997                    |
|  |                               | ES 2127531 T                      | 16-04-1999                    |
|  |                               | GR 3029483 T                      | 28-05-1999                    |
|  |                               | JP 10505325 T                     | 26-05-1998                    |